

## Prognostic markers in oral squamous cell carcinoma; an immunohistological study of the invasive front



Foto: Ranju Sharma

### CECILIE GJØVAAG ATTRAMADAL

Cecilie Gjølvaag Attramadal disputerte 28. juni 2018 ved Det odontologiske fakultet, Universitetet i Oslo, med avhandlingen «Prognostic markers in oral squamous cell carcinoma; an immunohistological study of the invasive front». Forskningen ble gjennomført ved Institutt for oral biologi. Hovedveileder var professor Magne Bryne. Biveiledere var professor Jahn M. Nesland og professor Trond S. Halstensen. Cecilie Gjølvaag Attramadal er tannlege utdannet fra Universitetet i Oslo.

Selv små (T1/T2) munnhulekreftsvulster, uten lymfeknotespredning (N0) på diagnosetidspunktet, kan residivere og gi tilbakefall. Optimalt sett skulle man kunne identifisere aggressiviteten og sjansen for residiv allerede på diagnosetidspunktet, slik at behandlingen kan individualiseres. Dessverre finnes det få hjelpemidler/biomarkører tilgjengelig.

Omtrent 90% av alle svulster i munnhulen er av epitelial opprinnelse, kalt plateepitelkarsinom. Den dypeste delen av svulsten, der karsinomacellene møter det underliggende bindevevet/stroma, blir kalt den invasive fronten. Dette området har vist seg å være spesielt viktig for å identifisere kreftceller som kan migrere og spre seg videre.

I sitt doktorgradsarbeid studerte Cecilie G. Attramadal tumorvev fra ØNH-pasienter ved Rikshospitalet, alle diagnostisert som oralt plateepitelkarsinom. Disse var T1/T2 og uten spredning til lymfeknuter (N0) ved diagnosetidspunktet. Det forelå opptil 15 års oppfølgingsdata av pasientene. Mange ulike, potensielle biomarkører i invasjonfronten ble identifisert ved immunohistokjemisk farging og validert mikroskopisk og statistisk.

Den første studien konsentrerte seg om biomarkører for «epitelial til mesenkymal transformering» (EMT) og markører for å gjenkjenne stamceller. Ved EMT vil epitelliknende karsinomaceller få endret struktur og bli mer fibroblastliknende, med økt evne til migrasjon. Det ble observert at EMT oppstod i invasjonfronten, men det var ikke prognostisk signifikant. Av spesiell interesse var derimot funnet av en spesiell

transkripsjonsfaktor i cellekjernen (SOX2) som viste seg å være kraftigere uttrykt hos de pasientene som responderte godt på strålebehandling, mens det var mange tilbakefall blant dem som hadde svakt SOX2-uttrykk.

I den andre studien undersøkte Cecilie et fenomen ved kreftcelle-vekstmønsteret i invasjonfronten, kalt «tumor budding». Dette er små ansamlinger/buds av kreftceller, opptil 5 celler i hver «bud», i fronten utenfor hovedtumor. Tumor budding er blitt anerkjent som en prognostisk markør i colonkreft, men var lite studert i oralt vev. Det viste seg å være et høyere antall tilbakefall blant dem som hadde mange «buds» også i oralt vev. EMT ble observert i disse «budsene», og bekrefter en migrerende evne.

Det tredje arbeidet kartla forekomst av spesielle celler i stromalt vev rundt kreftcellene, hvor man mener at stromale celler kan påvirke vekst og migrasjon av kreftceller. Her viste det seg at mastcelleantallet ga signifikant forskjell i prognose. Blant pasientene som hadde mange mastceller i invasjonfronten, fikk få tilbakefall.

Tilsammen har Cecilies arbeid bekreftet at invasjonfronten er av spesiell betydning, og at både morfologi (her; tumor budding) i vevssnittet, spesielle molekyler i kreftceller og antallet av visse stromale celler (og derav produkter fra disse) kan være viktige faktorer i søken etter biomarkører som kan forutsi prognose og behandlingsrespons.

Arbeidet ble utført i samarbeid med Avdeling for patologi, Radiumhospitalet og ØNH-avdelingen på Rikshospitalet.